



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Oxigenoterapia Hiperbárica em Otorrinolaringologia

Daniel Saldanha Aguiar Resendes

Abril'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Oxigenoterapia Hiperbárica em Otorrinolaringologia

Daniel Saldanha Aguiar Resendes

Orientado por:

Marco Alveirinho Simão

Abril'2019

RESUMO

Introdução

A oxigenoterapia hiperbárica consiste numa técnica em que o doente respira oxigénio a 100%, no interior de uma câmara a pressões superiores a 1 atmosfera. A sua utilidade no âmbito de Otorrinolaringologia enquadra-se como tratamento adjuvante em algumas patologias, nomeadamente da hipoacusia neurosensorial súbita idiopática, no tratamento de complicações decorrentes da radioterapia, infeções graves da cabeça e pescoço, na vascularização de retalhos e enxertos e na doença de descompressão do ouvido interno.

Objetivo

O objetivo da presente revisão de literatura é o de completar uma atualização no conhecimento científico sobre a aplicabilidade da oxigenoterapia hiperbárica em patologias do âmbito da Otorrinolaringologia através da consolidação e fundamentação dos princípios teóricos em que se baseia e as razões da sua possível eficácia terapêutica.

Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa na Medline, SAGE Publishing e na Elsevier. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos *hyperbaric oxygen therapy*, *ENT*, *hyperbaric oxygenation* e *Ear, Nose, Mouth*. Apenas foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa.

Desenvolvimento

Em otorrinolaringologia a oxigenoterapia hiperbárica encontra a sua principal utilidade no tratamento de doenças decorrentes de oclusão vascular de artérias importantes para a oxigenação de estruturas do aparelho auditivo, como acontece na Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática ou na doença de descompressão do ouvido interno.

Outras utilizações incluem o tratamento de osteoradionecrose da mandíbula ou infeções graves da cabeça e pescoço bem como no tratamento de retalhos e enxertos

pouco oxigenados. Em todos os cenários anteriormente descritos, a terapia hiperbárica necessita de estudos adequados que comprovem a sua eficácia e segurança e que validem protocolos precisos da sua aplicação, uma vez que na literatura encontram-se relatados casos de sucesso com este tratamento, mas também situações em que a terapia não se mostrou útil. Existem também fatores e complicações associadas, sendo a complicação mais frequente o barotrauma devido às pressões elevadas na câmara.

Conclusão

Apesar da oxigenoterapia hiperbárica poder ter benefícios em determinadas patologias otorrinolaringológicas, nomeadamente vasculares e infecciosas, existe a necessidade de estudos em larga escala e com desenho adequado que permitam definir melhor o seu uso terapêutico na prática clínica.

Palavras-chave: Oxigenoterapia Hiperbárica, Oxigenação Hiperbárica, Otorrinolaringologia

ABSTRACT

Introduction

Hyperbaric oxygen therapy is a technique in which the patient breathes 100% oxygen in a chamber at pressures greater than 1 atmosphere. Its usefulness in the field of Otorhinolaryngology is considered as a possible adjuvant treatment in some diseases, namely in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, in the treatment of complications arising from radiotherapy, severe head and neck infections, vascularization of flaps and in decompression sickness of the inner ear.

Objective

The objective of the present literature review is to update the scientific knowledge on the applicability of hyperbaric oxygen therapy in Otorhinolaryngology diseases through the consolidation and explanation of the theoretical principles on which it is based and the reasons for its possible therapeutic efficacy.

Methodology

A search was conducted at *Medline, SAGE Publishing and Elsevier*. The search terms used were a combination of *hyperbaric oxygen therapy, ENT, hyperbaric oxygenation and Ear, Nose, Mouth*. Only articles in English and Portuguese were included.

Development

In Otorhinolaryngology, hyperbaric oxygen therapy finds its main utility in the treatment of diseases resulting from vascular occlusion of arteries important for the oxygenation of structures of the hearing aid, such as in the case of Sudden Sensorineural Hearing Loss or in decompression sickness of the inner ear.

Other uses include treatment of osteoradionecrosis of the jaw or severe infections of the head and neck as well as treatment of compromised grafts and flaps. In all scenarios described above, hyperbaric therapy requires adequate studies to prove its efficacy and safety and to validate precise protocols for its application. There are reported cases of success with this treatment, but also situations in which the therapy has not proved useful. There are also associated factors and complications, with barotrauma being the most frequent complication due to high pressures in the chamber.

Conclusion

Although hyperbaric oxygen therapy may have benefits in certain Otorhinolaryngology related diseases, namely vascular and infectious diseases, there is a need for large-scale studies with adequate design to better define its therapeutic use in clinical practice.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric oxygenation, Otorhinolaryngology

Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

INTRODUÇÃO	8
OBJETIVOS	9
METODOLOGIA	9
DESENVOLVIMENTO	10
Oxigenoterapia na Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática	10
Oxigenoterapia na Otite Maligna Externa (osteomielite na base do crânio; otite externa necrotizante)	11
Oxigenoterapia na Radionecrose da Mandíbula e/ou Tecidos Moles	12
Oxigenoterapia na Doença de Descompressão do Ouvido Interno	13
Oxigenoterapia em Retalhos e Enxertos pós operatórios	13
Contraindicações e Complicações da Oxigenoterapia Hiperbárica	14
Conclusão	15
Bibliografia	16

INTRODUÇÃO

No início de 1960, quando a oxigenoterapia hiperbárica (OTH) começou a ser desenvolvida por um grupo de investigadores da Universidade de Amesterdão e o seu uso era considerado limitado a apenas algumas patologias especializadas tais como doenças infecciosas graves, toxicidade por monóxido de carbono, doença descompressiva entre outros. No entanto a ampla e próspera aplicabilidade da HBO atraiu a atenção de muitos outros investigadores e consequentemente numerosos estudos clínicos com base nos princípios terapêuticos da OTH foram publicados desde então, com vista a complementar tratamentos farmacológicos e cirúrgicos já bem implementados na prática clínica de forma a minimizar a necessidade de intervenções invasivas, reduzir o tempo de remissão e alcançar melhorias mais significativas em diversas patologias ⁽¹⁾.

A oxigenoterapia hiperbárica (OTH) consiste numa técnica em que o doente respira oxigénio a 100% numa câmara de tratamento a pressões superiores à da do nível do mar, ou seja, superiores a 1 atmosfera. Os principais efeitos a nível fisiológico são a hiperoxigenação e a diminuição do tamanho de êmbolos gasosos. Os mecanismos terapêuticos subjacentes a esta terapia são baseados na elevação da pressão parcial de oxigénio arterial e tecidual bem como na elevação da pressão hidrostática ⁽²⁾.

A OTH eleva também a produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio que terão papéis fundamentais como moléculas de sinalização em cascatas de transdução para uma variedade de fatores de crescimento, de citocinas e de hormonas ⁽³⁾.

Deste modo, os benefícios da OTH incluem a promoção da angiogénese e da cicatrização de feridas; ação contra microrganismos anaeróbios; a inibição do crescimento de bactérias como *Pseudomonas*; a prevenção da produção de toxina-alfa por *Clostridium*; a promoção da atuação de neutrófilos contra bactérias nos tecidos em hipoxia e a redução da adesão leucocitária prevenindo a libertação de proteases e de radicais livres que causam vasoconstrição e lesão celular ⁽⁴⁾.

A nível otorrinolaringológico as possíveis indicações da OTH incluem a hipoacusia neurosensorial súbita idiopática, a radionecrose da mandíbula e/ou tecidos moles adjacentes, na vascularização de retalhos e enxertos pós-operatórios, infeções graves da cabeça e pescoço (ex. otite maligna externa, sinusite anaeróbia, angina de Ludwig) e a doença de descompressão no ouvido interno após mergulho ^(5,6).

A Oxigenoterapia Hiperbárica não é isenta de contraindicações e complicações, sendo importante destacar como contraindicações absolutas a claustrofobia e o pneumotórax não tratado e como complicações associadas a ocorrência de barotrauma e toxicidade por oxigênio ⁽⁷⁾.

OBJETIVOS

Nesta dissertação pretende-se fazer uma atualização no conhecimento científico sobre a aplicabilidade da oxigenoterapia hiperbárica em patologias otorrinolaringológicas através da consolidação e confirmação de indicações já estabelecidas na literatura especializada bem como na pesquisa de possíveis novas aplicações para esta terapia.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa na Medline com o motor de busca Pubmed e na Elsevier com o motor de busca ScienceDirect. Foram apenas considerados artigos originais ou case reports. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos Hyperbaric Oxygen Therapy, Otorhinolaryngology, Hyperbaric Chamber e ENT. Foram considerados artigos em língua inglesa e portuguesa. Referências usadas por estes artigos foram consultadas sempre que se considerou apropriado.

DESENVOLVIMENTO

Oxigenoterapia na Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática (Surdez Súbita)

A Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática (HNSSI), ou Surdez Súbita (SS), é definida por uma hipoacusia repentina, rapidamente progressiva e geralmente unilateral. Sabe-se apenas que esta perda auditiva resulta de lesão pura da cóclea, e propõem-se quatro teorias principais que a tentam explicar: vascular, viral, rutura da janela redonda e auto imune.

Apesar destas hipóteses serem controversas a etiologia mais provável é a de que surja por patologia vascular. Uma vez que a artéria labiríntica é uma artéria terminal qualquer trombose ou embolo nesta artéria pode levar a que as células sensoriais da cóclea parem de funcionar corretamente resultando numa profunda surdez associada a um mau prognóstico.

A atividade coclear é dependente do metabolismo de oxigénio sendo que tanto a *stria vascularis* como o órgão de Corti caracterizam-se por uma alta atividade metabólica e elevado consumo de oxigénio. Sabe-se que a tensão de oxigénio peri-linfático diminui significativamente em doentes com HNSSI e portanto o suprimento de oxigénio pode ser visto como a chave para o tratamento desta patologia.

A OTH pode ser um bom método de tratamento ao aumentar a quantidade de oxigénio dissolvido, ao reduzir o edema associado por vasoconstrição e ao restaurar o fluxo sanguíneo e desta forma aumentando a pressão peri-linfática de oxigénio revertendo os efeitos que levaram à perda de audição ^(8,9,10).

Segundo uma meta-análise publicada em 2012 na *Cochrane* verificou-se uma melhoria significativa em casos de HNSSI aguda com cerca de 50% de aumento do limiar auditivo nestes doentes, não se verificou uma melhoria significativa no *tinnitus* ou em doentes com HSSNI crónico (6 meses) ⁽⁴⁰⁾.

Oxigenoterapia na Otite Maligna Externa (osteomielite na base do crânio; otite externa necrotizante)

A otite maligna externa (OME) é uma infecção do canal auditivo externo e da base do crânio que afeta principalmente doentes idosos com diabetes mellitus e mais raramente doentes imunodeprimidos (ex: HIV, quimioterapia). O organismo causador é mais comumente a *Pseudomonas aeruginosa* estando presente em mais de 90% dos casos ⁽¹¹⁾. É uma doença grave associada a alta taxa de morbidade-mortalidade e que requer um diagnóstico e tratamento urgente.

A infecção inicia-se como uma otite externa que progride para uma osteomielite do osso temporal, a disseminação da infecção para fora do canal auditivo externo é feita através das fissuras de Santorini e pela junção osteoartilaginosa.

Pensa-se que pelo facto de afetar doentes idosos com diabetes a fisiopatologia esteja associada à microangiopatia e imunossupressão, assim como a alterações do cerúmen como o aumento do pH e reduzida concentração de lisozima que dificultam a ação da antibioterapia local ⁽¹²⁾.

A OTH é eficaz no tratamento agudo e crónico de qualquer tipo de lesão tecidual independentemente da localização, duração ou etiologia ⁽¹³⁾. No caso particular da OME, a OTH mostrou ter um efeito bacteriostático na *P. Aeruginosa* e verificou-se também que tanto os aminoglicosídeos como os antimetabolitos são mais eficazes quando usados concomitantemente com OTH ^(14,15,16). Não existem guidelines de tratamento estabelecidas sendo o tratamento feito geralmente com antibioterapia local e sistémica, desbridamento cirúrgico, controlo da diabetes e OTH ⁽¹²⁾.

Um estudo recente de 2015 seguiu 43 doentes com OME durante 2 meses em que estes foram separados em 2 grupos, um recebeu apenas tratamento com ciprofloxacina e o outro com ciprofloxacina e OTH. Os resultados mostram uma melhoria do grupo tratado com OTH e ciprofloxacina, com melhoria significativamente maior da dor (93% doentes com terapêutica dupla já sem dor decorridos 2 meses de tratamento comparativamente com 28,5% dos sem OTH adjuvante), menor quantidade de exsudado purulento, diminuição de alterações sugestivas de inflamação na TAC e períodos mais curtos de hospitalização ⁽¹⁷⁾.

Oxigenoterapia na Radionecrose da Mandíbula e/ou Tecidos Moles

Osteoradionecrose é uma complicação grave decorrente da radioterapia na cabeça e pescoço que envolve necrose parcial maxilar e mandibular que persiste durante pelo menos 3 meses. Como fatores de risco para o desenvolvimento de osteoradionecrose a extração de dentes ou infecção periodontal recente são os mais prevalentes para o desenvolvimento desta doença.

A radioterapia induz inflamação e gera pequenos trombos que podem obliterar pequenos vasos na mandíbula e maxilar, sendo estes ossos mais expostos a este tipo de radiação portanto com maior probabilidade de necrotizar. Tendo por base a fisiopatologia da osteoradionecrose a OTH pode ser equacionada como tratamento de suporte concomitantemente com cirurgia de desbridamento.

A pressão parcial de oxigénio dentro do tecido irradiado normalmente varia de 5 a 15mmHg, mas sob condições hiperbáricas e oxigenadas, é aumentada para 20-35mmHg. Este aumento da pressão parcial de oxigénio aumenta a cicatrização de feridas em três estágios: em primeiro lugar, promove a síntese de colagénio pelo aumento da pressão parcial de oxigénio; em segundo lugar, prolifera os fibroblastos e, em terceiro lugar, a proliferação vascular segue ao longo das fibras de colagénio. Todos esses fatores combinados devem promover a cicatrização do tecido ósseo danificado ⁽¹⁸⁾. No entanto a sua eficácia tem sido muito difícil de provar pela falta de estudos randomizados e prospetivos e o papel da OTH face a novos tratamentos adjuvantes como o PENTOCLO (pentoxifylline–tocopherol–clodronate) precisa de ser melhor definido.

A prevenção e sinalização de doentes com fatores de risco e evicção da realização de radioterapia nesses doentes é muito importantes uma vez que o tratamento da osteoradionecrose é complicado e muitas vezes insatisfatório ⁽¹⁹⁾.

Oxigenoterapia na Doença de Descompressão do Ouvido Interno

No mergulho autónomo (SCUBA) a pressão respiratória da mistura de gases inspirada aumenta com a profundidade e no caso de se tratar de ar atmosférico pressurizado este é composto maioritariamente por nitrogénio. Ao ascender de grandes profundidades os tecidos libertam nitrogénio para a corrente sanguínea e sendo o nitrogénio um gás inerte permanece em forma de bolhas na circulação que podem bloquear o fluxo sanguíneo de vasos de pequeno calibre sendo que neste caso em particular trata-se de uma obstrução a nível da artéria labiríntica.

A vertigem rotacional acompanhada de náuseas e vómitos é a apresentação mais proeminente da doença de descompressão do ouvido interno podendo também estar presente perda de audição em estados mais tardios ⁽²⁰⁾.

A OTH permite a redução do calibre das bolhas de gás inerte e melhora os gradientes de pressão promovendo a perfusão dos tecidos com oxigénio e a eliminação do gás inerte.

É assim recomendado o tratamento com Oxigenoterapia Hiperbárica e este deve ser feito o mais rapidamente possível após o início de sintomas característicos, uma vez que os capilares arteriais no ouvido interno são de muito pequeno calibre e a redução rápida do diâmetro das bolhas gasosas é essencial de forma a evitar complicações e danos permanentes ⁽²¹⁾.

Oxigenoterapia em Retalhos e Enxertos pós operatórios

A cirurgia reconstrutiva da cabeça e pescoço é uma área desafiadora para os cirurgiões, tendo a difícil tarefa de restaurar a função e forma com a mínima morbilidade cirúrgica possível. Pequenos defeitos podem ser controlados com sucesso através de suturas ou podem ser ressecados com o uso de enxertos de pele ou pequenos retalhos locais. Defeitos maiores requerem uma transposição do retalho (retalho livre ou retalho pediculado) para tentar uma restauração da forma e da função e para garantir uma cicatrização rápida e adequada da ferida.

Com planeamento e preparação adequados, a taxa de sucesso para retalhos e enxertos na região otorrinolaringológica é alta, no entanto, a necrose parcial do retalho não é incomum, podendo ocorrer devido a edema do pedículo, trombose venosa,

trombose arterial e/ou hematoma subjacente. Caso nenhuma causa possível de ser corrigida cirurgicamente possa ser determinada e o retalho ou enxerto pareça isquêmico ou cianótico, a oxigenação hiperbárica será uma abordagem lógica pelos seus benefícios de hiperoxigenação e aumento da pressão hidrostática. Alguns estudos referem precisamente uma redução dos efeitos de isquemia-reperfusão com OTH, em oposição à reoxigenação mais lenta por oxigenoterapia “normobárica”, ou mesmo revascularização simples ⁽²²⁾.

O protocolo de HBO proposto é bastante intensivo: três sessões durante as primeiras 24 horas, depois duas sessões por dia durante quatro a seis dias ou até que seja obtida uma clara demarcação de tecido necrótico e “saudável”. É importante garantir que qualquer trombose arterial (em retalhos livres ou pediculados) seja aliviada e que nenhum hematoma esteja presente sob o retalho, pois isso levará invariavelmente à falha do retalho ⁽²³⁾. É assim uma alternativa menos invasiva que tentar novamente cirurgia para adesão do enxerto ou retalho.

Contraindicações e Complicações da Oxigenoterapia Hiperbárica

A OTH, apesar de ser utilizada com sucesso numa miríade de patologias e apesar de ser uma terapia consideravelmente segura não é isenta de riscos. Quando um doente respira oxigénio a 100% a 2 atmosferas, a primeira toxicidade a surgir é a pulmonar, ocorrendo cerca de seis horas após o início do tratamento. Manifesta-se por tosse seca e sensação de queimadura subesternal podendo levar a fibrose que clinicamente se manifesta por uma capacidade vital reduzida.

A complicação mais comum da OTH é o barotrauma que ocorre devido à equalização de pressões entre o ar presente no corpo humano e o ar externo que poderá ser repentina e forçada e resultar em dor, exsudação e rotura de membranas. Existe principalmente envolvimento do ouvido médio e interno e dos seios nasais ⁽²⁴⁾. É possível a colocação de tubos de timpanostomia como medida profilática em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de barotrauma do ouvido médio (idade avançada, toma de anticoagulantes, radioterapia da cabeça e pescoço prévia) baixando de forma significativa o risco ⁽²⁵⁾.

A toxicidade por oxigénio também é frequentemente referida como uma complicação da OTH. Respirar oxigênio a altas pressões gera um certo grau de radicais livres de oxigênio e estes são responsáveis por vários possíveis efeitos colaterais que embora frequentemente citados a sua incidência é baixa e raramente têm consequências duradouras, no entanto podem causar convulsões secundárias a toxicidade cerebral e alterações do estado de consciência, especialmente se o doente sofrer de patologia ou tomar alguma medicação que diminua o limiar convulsivante.

Das contraindicações absolutas para o tratamento por esta terapia referem-se a claustrofobia e o pneumotórax, o último devido à possibilidade de evoluir para pneumotórax hipertensivo durante a fase de descompressão da terapia. Outras contraindicações absolutas incluem o tratamento com a bleomicina, a cisplatina, o dissulfiram, a doxorubicina e a sulfamicina.

Contraindicações relativas incluem doenças como a asma, a esferocitose congénita, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a disfunção da trompa de Eustáquio, a existência de febre, o uso de *pacemakers*, a gravidez e as infeções respiratórias altas ⁽²⁶⁾.

CONCLUSÃO

A OTH mostra assim alguma utilidade clínica em certas patologias inseridas no âmbito de Otorrinolaringologia e os seus efeitos no corpo humano, especialmente neste caso nas regiões da cabeça e pescoço são promissores.

Devido aos efeitos da oxigenoterapia hiperbárica a nível de diferentes processos fisiológicos e metabólicos no organismo, seria de esperar que a sua aplicação a nível clínico em humanos fosse facilmente verificada. No entanto, devido ao baixo número de centros de tratamento especializados em OTH, à falta de financiamento para o tratamento nestes locais e ao baixo número de doentes que podem vir a beneficiar com a OTH, apesar de novas indicações terapêuticas e estudos promissores é ainda difícil provar os seus efeitos em estudos prospetivos randomizados controlados ou em estudos controlados por placebo. Assim esta estratégia terapêutica deve ser mais implementada e investigada em populações maiores de forma a ser possível compreender melhor os seus efeitos nas patologias descritas e em outras ainda com fraca evidência científica.

BIBLIOGRAFIA

1. Marx RE, Ames JR: The use of hyperbaric oxygen therapy in bone reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:412–420.
2. OTHm SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*. 2009;106(3):988-95.
3. OTHm SR. Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(Suppl 1):131S-41S.
4. Bateman N, Leach R. ABC of Oxygen: Acute oxygen therapy. *BMJ*. 1998;317(7161):798-801.
5. Feldmeier J. Hyperbaric oxygen 2003: indications and results – The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Kensington, Maryland: Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc.; 2003.
6. Germonpre, P., Levie, P., Dehalleux, C., & Caers, D. (2016). ENT indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. 87–106.
7. Otorrinolaringologia, E. M., Serviço, P. V., & Otorrinolaringologia, D. (2011). PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE NASAL SEPTUM .
8. R. Dauman, A. M. Cros, and D. Poisot, Treatment of sudden deafness: first results of a comparative study, *J. Otolaryngol*. 1985, 14: 49-56.
9. Y. Nomura, Diagnostic criteria for sudden deafness, mumps deafness and perilymphatic fistula, *Acta otolaryngol*. 1998 , 456 suppl: 7-8.
10. Alain Barthelemy¹, Monica Rocco²Centre Hyperbare, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France. ²Centro di Medicina Iperbarica, Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università "La Sapienza", Roma, Italy
11. Bhandary S, Karki P, Sinha BK. Malignant otitis externa: a review. *Pac Health Dialog*. Mar;9:64-7. 2002.
12. Karaman, E., Yilmaz, M., Ibrahimov, M., Hacıyev, Y., & Enver, O. (2012). Malignant Otitis Externa. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(6), 1748–1751)
13. Feldmeier J. Hyperbaric oxygen 2003: indications and results – The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Kensington, Maryland: Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc.; 2003.
14. Muhvic KH, Park MK, Meyers RAM, Marzella L. Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 33: 1526-30, 1989

15. Park MK, Muhvic KH, Meyers RAM, Marzella L. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 35: 691-95, 1991.
16. Parkman LM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen. Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Antimicrob Agents Chemother*. 4: 479-487, 197.
17. Sabra R, Taha M, Elsamny T, Khafagy A. Value of hyperbaric oxygen therapy in the management of malignant otitis externa patients. *Egypt J Otolaryngol*. 2015;31(3):143. doi:10.4103/1012-5574.161598
18. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WK, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, Stern Hanf M, Van Aalderen W: Life without blood: A study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. *J Cardiovasc Surg* 1960;1:133–146
19. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral Maxillofac Surg*.2013;17(4):243–249.
20. Klingmann C, Praetorius M, Baumann I, Plinkert PK. Barotrauma and decompression illness of the inner ear: 46 cases during treatment and follow-up. *Otol Neurotol*. 2007;28(4):447-454.
21. Dysbaric Illness, Alessandro Marroni, Frans J. Cronje, Jack Meintjes , Ramiro Cali-Corleo
22. Jones SR, Carpin KM, Woodward SM, Khiabani KT, Stephenson LL, Wang WZ, Zamboni WA. Hyperbaric Oxygen inhibits ischemia-reperfusion-induced neutrophil CD18 polarization by a nitric oxide mechanism. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):403–411.
23. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. *Arch Surg*. 2000 Nov;135(11):1293-7.
24. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*. 2000;71(2):119-24.
25. A prospective analysis of independent patient risk factors for middle ear barotrauma in a multiplace hyperbaric chamber. Commons KH, Blake DF, Brown LH. *Diving Hyperb Med*. 2013 Sep;43(3):143-7.
26. Gill A, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004;97(7):385-95.
27. Hyperbaric oxygen treatment for decompression sickness. Moon RE. *Undersea Hyperb Med*. 2014 Mar-Apr;41(2):151-7. Review.

28. Inner-ear decompression sickness: 'hubble-bubble' without brain trouble? Tremolizzo L, Malpieri M, Ferrarese C, Appollonio I. *Diving Hyperb Med*. 2015 Jun;45(2):135-6.
29. Farmer JC, Thomas WG, Youngblood DG, Bennett PB. Inner ear decompression sickness. *Laryngoscope* 1976;86(9):1315-27.
30. Davis JC, Gates GA, Lerner C, Davis MG Jr, Mader JT, Dinesman A. Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 1992; 118:89–93.
31. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26:571–595.
32. Pilgramm M, Frey G, Schumann K. Hyperbaric oxygenation – a sensible adjunctive therapy in malignant external otitis. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986; 65:26–28.
33. Mader JT, Love JT. Malignant external otitis. Cure with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Arch Otolaryngol* 1982; 108:38–40.
34. Gilain L, Labroue M, Aidan D, Ragu MP, Planquart X, Peynegre R. Value of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of malignant otitis externa. Apropos of a case. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1993; 110:50–54.
35. Tisch M, Lorenz KJ, Harm M, Lampl L, Maier H. The treatment of necrotizing otitis externa with a combination of surgery, antibiotics, specific immunoglobulins and hyperbaric oxygen therapy. Results of the Ulm Treatment Concept. *HNO* 2003; 51:315–320.
36. Narozny W, Kuczkowski J, Stankiewicz C, Kot J, Mikaszewski B, Przewozny T. Value of hyperbaric oxygen in bacterial and fungal malignant external otitis treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:680–684.
37. Shupak A, Greenberg E, Hardoff R, Gordon C, Melamed Y, Meyer WS. Hyperbaric oxygenation for necrotizing (malignant) otitis externa. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:1470–1475.
38. Heiden C. Malignant otitis externa: experience with hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med* 2010; 40:182.
39. Saxby A, Barakate M, Kertesz T, James J, Bennett M. Malignant otitis externa: experience with hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med* 2010; 40:195–200.
40. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP.

